

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1963

THÈSE

1043^{N°}

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Lakhdar MOKHTARI

Né le 11 Juillet 1935, à Palikao (Algérie)

Présentée et soutenue publiquement le

1963

**ACTION DU TRI-ACETYL-OLEANDOMYCINE (T.A.O.)
DANS LES
CIRRHOSES DECOMPENSEES D'ORIGINE ETHYLIQUE**

Président : M. FAUVERT, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1963

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : MOKHTARI

Prénom : LAKHDAR

Date de soutenance :

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

MOKHTARI (LAKHDAR) —
Action du tri-acétyl-oléan-
domycine (T.A.O.) dans les
cirrhoses décompensées d'ori-
gine éthylique. — Paris, Imp.
R. Foulon et Cie, 1963, in-8°,
44 p., 2 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,
1963, N°).

MOKHTARI (LAKHDAR) —
Action du tri-acétyl-oléan-
domycine (T.A.O.) dans les
cirrhoses décompensées d'ori-
gine éthylique. — Paris, Imp.
R. Foulon et Cie, 1963, in-8°,
44 p., 2 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,
1963, N°).

MOKHTARI (LAKHDAR) —
Action du tri-acétyl-oléan-
domycine (T.A.O.) dans les
cirrhoses décompensées d'ori-
gine éthylique. — Paris, Imp.
R. Foulon et Cie, 1963, in-8°,
44 p., 2 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,
1963, N°).

MOKHTARI (LAKHDAR) —
Action du tri-acétyl-oléan-
domycine (T.A.O.) dans les
cirrhoses décompensées d'ori-
gine éthylique. — Paris, Imp.
R. Foulon et Cie, 1963, in-8°,
44 p., 2 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,
1963, N°).

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1963

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Lakhdar MOKHTARI

Né le 11 Juillet 1935, à Palikao (Algérie)

Présentée et soutenue publiquement le

196

ACTION DU TRI-ACETYL-OLEANDOMYCINE (T.A.O.)
DANS LES
CIRRHOSSES DECOMPENSEES D'ORIGINE ETHYLIQUE

Président : M. FAUVERT, Professeur



I M P R I M E R I E
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1963

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN : Léon BINET. *Membre de l'Institut*

1^{er} ASSESSEUR : Gaston CORDIER — 2^e ASSESSEUR : Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) PROFESSEURS TITULAIRES :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.), SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Educat. phys. et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOLLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.), BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.), DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

Biochimie médicale	DESGREZ (P.), POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Pathologie chirurgicale	
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) PROFESSEURS TITULAIRES :

MM.

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Cliniques chirurgicales :	
<i>Beaujon</i> : LORTAT-JACOB (J.-L.) — <i>Cochin</i> : LÉGER (L.), ABOULKER (P.) — <i>Hôtel-Dieu</i> : PATEL (J.) — <i>Pitié</i> : CORDIER (G.) — <i>Saint-Antoine</i> : GOSSET (J.) — <i>Salpêtrière</i> : SICARD (A.) — <i>Tenon</i> : OLIVIER (Cl.)	
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopéd. et traumat. (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais) ..	GAUDART D'ALLAINES (F. DE)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec) ..	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades) ..	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilit. (St-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales :	
<i>Boucicaut</i> : MILLIEZ (P.) — <i>Broussais</i> : LENÈGRE (J.) — <i>Cochin</i> : JUSTIN-BESANÇON (L.), BROUET (G.) — <i>Hôtel-Dieu</i> : BARIÉTY (M.) — <i>Lariboisière</i> : SÈZE (S. DE) — <i>Pitié</i> : DREYFUS (G.) — <i>Saint-Antoine</i> : KOURILSKY (R.)	
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat) ..	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. DE)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales :	
<i>Baudelocque</i> : LACOMME (M.) — <i>Foch</i> (Suresnes) :	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal) ..	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) ..	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades) ..	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard) ..	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine) ..	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)

b) PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

Médecine	BOUR (H.), LHERMITTE (F.), PEQUIGNOT (H.)
------------------	--

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

Anatomie :

MM. CABROL (C.); COUINAUD (C.);
GILLOT (C.); OLIVIER (G.), *pr. s. ch.*

Anatomie pathologique :

Mlle GAUTHIER-VILLARS (P.), *pr. s. ch.* ; MM. ABELANET (R.); CHOMETTE (G.); GOUYGOU (Ch.), *m. conf.* ; NEZELOFF (Ch.); ORCEL (L.); PAILLAS (J.).

Anesthésiologie :

MM. KERN (E.); VOURC'H (G.).

Bactériologie :

MM. BARBIER (P.), *pr. s. ch.* ; CHRISTOL (D.); LE MINOR (L.); TOURNIER (P.).

Biochimie médicale :

MM. BAULIEU (Et.), *m. conf.* ; BOURILLON (R.); CARTIER (P.); DREYFUS (J.-Cl.); GONNARD (P.); KRUH (J.); JEROME (H.).

Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports : M. PLAS (F.).

Carcinologie :

MM. BOIRON (M.); DENOIX (P.); MATHÉ (G.); SELIGMANN (M.).

Dermato-Syphiligraphie :

MM. CIVATTE (J.); DUPERRAT (B.).

Electro-Radiologie :

M. LEDOUX-LEBARD (G.).

Hématologie :

MM. BESSIS (M.); BILSKI-PASQUIER (G.); DAUSSET (J.); DUHAMEL (G.).

Histologie :

MM. COUJARD (R.), *pr. s. ch.* ; MAROIS (M.); RACADOT (J.).

Hydrologie :

MM. BESANÇON (F.); CORNET (A.).

Hygiène :

MM. BOYER (J.), *pr. s. ch.* ; BLANCHER (G.); Mme CORRE-HURST (L.); SAPIN-JALOUSTRE (H.).

Maladies infectieuses :

MM. BASTIN (R.), *pr. s. ch.* ; DUPONT (V.).

Médecine légale :

MM. FOURNIER (E.); GUENIOT (M.); HADENGUE (A.).

Médecine du travail : M. ALBAHARY (C.).

Neuro-chirurgie : M. PERTUISET (B.).

Neurologie : M. LAPRESLE (J.).

Obstétrique :

MM. GRANJON (A.); HERVET (E.); LE LORIER (G.); LEVY (J.); MORIN (P.); MUSSET (R.); ROBEY (M.); SENÈZE (J.); SUREAU (C.); THOYER-ROZAT (J.).

Ophthalmologie :

MM. BRÉGEAT (P.); DUBOIS (A.); SARAILX (H.).

Orthopédie :

MM. JUDET (R.); MEARY (R.); POSTEL (M.); RAMADIER (J.).

Oto-rhino-Laryngologie :

MM. DEBAIN (J.); PIALOUX (P.).

Parasitologie :

MM. GOLVAN (Y.); LAPIERRE (J.).

Pathologie chirurgicale :

MM. BARCAT (J.); BINET (J.-P.); CERBONNET (G.); CHATELIN (C.-L.); DUBOST (Ch.); DUBOST (Cl.); FAUREL (J.); FLABEAU (F.); GARBAY (M.); GARNIER (H.); GAUDART-D'ALLAINES (Cl. de); GERMAIN (A.); LATASTE (J.); LOYGUE (J.); MERCADIER (M.); NATALI (J.); PELLERIN (D.); PERROTIN (J.); ROBERT (H.); THOMERET (G.).

Pathologie exotique : M. SCHNEIDER (J.).

Pathologie expérimentale :

MM. BENHAMOU (J.-P.); BERTHAUX (P.); BOIVIN (P.); CROSNIER (J.); HARTMANN (L.); LEPEP (J.), *pr. s. ch.* ; MAURICE (J.); MIKOL (Cl.); RICHET (G.).

Pathologie médicale :

MM. AUSSANNAIRE (M.); BOUVIER (J.); BOUVRAIN (Y.); BRICAIRE (H.); BRISSAUD (H.); BROCARD (H.); BUGE (A.); CATINAT (J.); CHRÉTIEN (J.); COBLENTZ (B.); CONTAMIN (F.); COURY (C.); ETIENNE (J.-P.); FREZAL (J.); FRITEL (D.); HENNEQUET (A.); HIMBERT (J.); HOUSSET (E.); LAROCHE (Cl.); LESOBRE (R.); LÉVÊQUE (B.); MACREZ (C.); MOREAU (L.); NICK (J.); ROYER (P.); TOURNEUR (R.); WOLFROMM (R.).

Pédiatrie-Puériculture :

MM. LAFOURCADE (J.); LEPERCO (G.); MANDE (R.); MOZZICONACCI (P.); POLONOVSKI (C.); ROSSIER (A.); VIALATTE (J.).

Pharmacologie :

MM. BOISSIER (J.); LECHAT (P.).

Physiologie :

MM. BARRES (G.); DEJOURS (P.),
pr. s. ch.; DURAND (J.); GIRARD *m.*
conf.; HUGELIN (A.); SCHERRER (J.).

Physique médicale :

MM. CHANTEUR (J.); GOUGEROT (L.),
m. conf., *pr. s. ch.*; GREMY (F.), *m.*
conf.; MILHAUD (G.); PELLERIN (P.);
ROUCAYROL (J.-Cl.); TUBIANA (M.),
m. conf.

Pneumo-physiologie :

MM. KREIS (B.); MEYER (A.);
RENAULT (P.).

Psychiatrie : M. PICHOT (P.).

Psychiatrie infantile :

MM. DENIKER (P.); DUCHE (D.);
FLAVIGNY (H.).

Rhumatologie : M. DELBARRE (F.).

pr. s. ch.

Stomatologie :

MM. CERNEA (P.); Mme CHAPUT
(A.), *m. c. agr.*; M. GRELLET (M.).

Thérapeutique :

MM. CHASSAGNE (P.); MARCHE (J.).

Urologie :

MM. AUVERT (J.); MOULONGUET (A.);
QUENU (L.).

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

Anatomie : M. DEBEYRE (J.).

Clinique chirurgicale : VERNE (J.-M.).

Clinique médicale :

MM. PERRAULT (M.); RAMBERT (P.);
THIEFFRY (S.).

Clinique obstétricale :

MM. GRASSET (J.); MAYER (M.).

Clinique ophtalmologique :

MM. DESVIGNES (P.); OFFRET (G.).

Clinique pédiatrique et puériculture :

M. LAPLANE (R.).

Clinique psychiatrique : M. BARUK (H.).

Clinique urologique : M. KUSS (R.).

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	M. HAUDUROY (P.), <i>prof. sans chaire</i>
Pathologie chirurgicale	M. RUDLER (J.), <i>prof. sans chaire</i>

V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

M. BOLTANSKI (E.) — M. LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)
Bibliothécaire	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546325_0099

A MON PÈRE

*J'exprime ma reconnaissance pour les
sacrifices que tu as fait pour moi au début
de mes études.*

*Ton souvenir et ton exemple continueront
toujours à me guider.*

A MA MÈRE

A ta mémoire.

A MES FRÈRES ET SŒURS

A MES NEVEUX ET NIÈCES

A TOUS LES MIENS

A TOUS MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR FAUVERT

Professeur de la Chaire de Biologie Médicale
à la Faculté de Médecine de Paris

*Vous m'avez fait le très grand honneur
de présider cette thèse.*

*Je vous en remercie et vous exprime ma
gratitude.*

A MESSIEURS LES MEMBRES DU JURY

A MONSIEUR LE DOCTEUR FÈVRE

Médecin de l'Hôpital de Chauny

*Vous m'avez permis de faire ce travail
dans votre Service. Vos conseils éclairés
et votre sympathie m'ont beaucoup aidé.
En témoignage de ma reconnaissance.*

AUX MÉDECINS DE L'HOPITAL DE CHAUNY

*Votre enseignement clinique m'a été profitable
au cours de mon internat. Je vous
en remercie.*

A MES AMIS DE L'HOPITAL DE CHAUNY

AUX LABORATOIRES PFIZER-CLIN

*En vous remerciant de la documentation
que vous avez bien voulu mettre à ma dis-
position.*

INTRODUCTION

Si la symptomatologie des cirrhoses du foie, en particulier des cirrhoses d'origine éthylique, est connue depuis longtemps, leur traitement a été profondément modifié ces dernières années grâce à une meilleure connaissance de la pathogénie et de la physio-pathologie de leurs manifestations, et grâce aussi à l'apparition de médicaments de plus en plus efficaces, tels que les diurétiques, les corticoïdes et les antibiotiques.

Notre étude ne porte que sur l'action de ces derniers, et en particulier sur celle du TRI-ACÉTYL-OLÉANDOMYCINE (T.A.O.). De nombreux auteurs ont souligné l'intérêt de l'emploi des antibiotiques comme traitement adjuvant dans les cirrhoses avec ascite. Cet intérêt découle du rôle important que doit jouer l'infection dans la marche du processus cirrhogène, soit comme étiologie primaire, soit et surtout comme complication et facteur aggravant.

Les antibiotiques préconisés ont été multiples, chacun avec ses avantages et ses inconvénients :

— La *Pénicilline* a été employée, mais avec peu de succès.

— On a reproché à la *Streptomycine* une amélioration transitoire seulement.

— On a, par contre, beaucoup employé la *Terramycine* et surtout l'*Auréomycine* : celle-ci, associée à des substances protectrices de la muqueuse digestive (poudre neutre, hydroxie d'alumine), des produits s'opposant à la stérilisation intestinale (ferments lactiques) et des vitamines B, donnait des résultats intéressants, en particulier en cas d'insuffisance rénale associée.

— Dans les formes graves, la *Néomycine* est employée par voie orale (1,2 gramme par jour); on a souligné son action intéressante sur les bactéries intestinales, limitant ainsi la production par celles-ci de radicaux ammoniacaux à partir de protéines alimentaires.

— Nous n'insisterons pas sur l'emploi de *Chloramphénicol* ni sur celui du P.A.S. intra-péritonéal (injection de 50, 100 cm³ de P.A.S. sodique, soit 1,50-3 g après chaque ponction).

— Tout récemment, E. PÉQUIGNOT et G. PÉQUIGNOT ont montré l'intérêt de la *Colimycine* sur les infections à germes gram négatifs, en particulier le colibacille, dans les cirrhoses avec ascite.

Dans le Service de Médecine Générale de l'Hôpital de Chauny, divers antibiotiques, selon les cas, ont été employés comme traitement adjuvant des cirrhoses éthyliques avec ascite. *Néomycine*, *Terramycine*, *Tétracyne-Oléandomycine*, ont donné des résultats parfois intéressants, mais peu probants et toujours transitoires, l'ascite se reformant toujours.

C'est en octobre 1960 qu'à été employé pour la première fois dans le Service, le TRI-ACÉTYL-OLÉANDOMYCINE chez un malade de cinquante ans, hospitalisé pour une cirrhose éthylique décomposée avec ascite abondante, œdèmes des membres inférieurs, hépatomégalie, anémie, très mauvais état général ; les tests hépatiques étaient très perturbés. Vingt jours après le début du traitement par le T.A.O., l'état général s'était amélioré, l'ascite asséchée, et ne s'était plus reformée, comme nous avons pu le constater au cours des différentes hospitalisations pour bilan hépatique.

Nous avons, depuis, employé le T.A.O. associé au traitement classique des cirrhoses éthyliques avec ascite chez une vingtaine de malades. Nous avons constaté l'action intéressante de cet antibiotique sur l'état général des malades, sur les tests hépatiques qui étaient améliorés et surtout sur l'assèchement — souvent assez rapidement obtenu — de l'épanchement ascitique.

Nous présentons dans un premier temps le Tri-Acétyl-Oléandomycine et ses caractères ; nous exposerons par la suite les observations des malades traités par cet antibiotique et les résultats obtenus.

CHAPITRE 1

LE TRIACETYL-OLEANDOMYCINE (T.A.O.) (ou P.A. 777)

Le T.A.O. a été obtenu par acétylation des fonctions alcool de l'Oléandomycine, ce qui a permis d'obtenir un corps plus stable, dont l'absorption est accrue.

A. — L'OLEANDOMYCINE

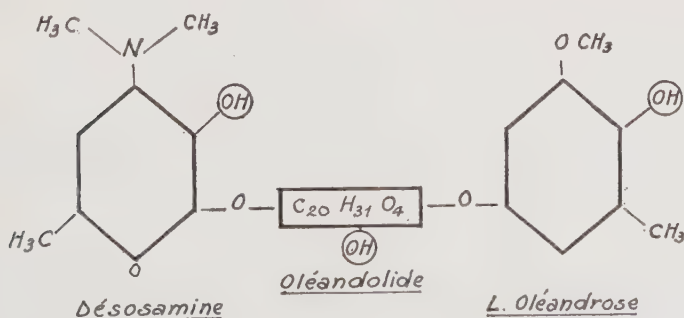
Nous dirons quelques mots de l'*Oléandomycine* :

Cet antibiotique a été découvert en 1954 aux U.S.A. par SOBIN, ENGLISH et CELMER à partir de souches de *Streptomyces antibioticus*.

1) CARACTÈRES PHYSICOCHIMIQUES

a) STRUCTURE CHIMIQUE

Sa structure chimique est la suivante :



Elle comporte trois fonctions alcool sur lesquelles va porter l'acéthylation qui permettra d'obtenir le T.A.O.

b) CARACTERES PHYSIQUES

Substance basique amorphe, elle est classé par SOBIN, ANDRIEU, MONNIER et QUERCY dans le groupe de : Magnamycine, Erythromycine, Cathomycine.

Parmi les sels, le phosphate et le chlorhydrate d'Oléandomycine sont solubles dans l'eau.

C'est un corps très stable ; il résiste aux sucs gastriques ; son absorption est rapide après ingestion *per os*. D'après les recherches citées par G. DESMETS, l'ingestion d'une dose unique de 250, 500 mg. d'Oléandomycine entraîne un taux élevé dès la première heure, ce taux passant par un maximum (0,5-2 γ /ml de sérum) à la quatrième heure.

2) TOXICITÉ

Sa toxicité est insignifiante.

Sa tolérance est très bonne, aucun accident n'ayant été signalé avec des doses de 2 γ par jour (RAYBAUD et CALLOCH).

3) SPECTRE ANTI-MICROBIEN

Enfin, son spectre anti-microbien est un peu plus large que celui de la Pénicilline, son intérêt résidant dans son action contre le staphylocoque, en particulier le staphylocoque résistant aux autres antibiotiques.

B. — LE T.A.O.

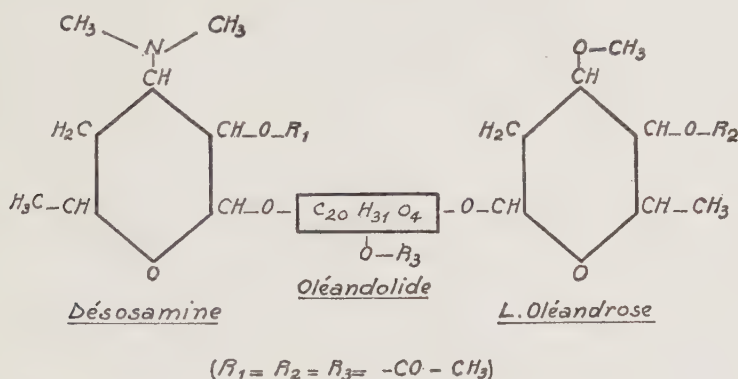
1) CARACTÈRES PHYSICO-CHIMIQUES

a) FORMULE CHIMIQUE

Elle a été découverte en 1957, par CELMER et ses collaborateurs, à partir de l'acéthylation des trois fonctions alcool de l'Oléandomycine.

Sa formule brute est : $C_{41} H_{67} NO_{15}$.

Sa formule développée est la suivante :



b) CARACTERES PHYSIQUES

Poudre blanche, cristalline, inodore, de saveur pratiquement nulle, elle est peu soluble dans l'eau distillée, très soluble dans les solvants organiques, dans les solutions acides, soluble dans le suc gastrique sans inactivation ; ce qui lui confère une stabilité et une rapidité d'action assez grande, l'antibiotique étant directement absorbable.

2) CARACTÈRES PHARMACO-DYNAMIQUES

a) TAUX SANGUIN

Le caractère principal du T.A.O. est le *taux sanguin élevé* par rapport à celui obtenu après ingestion de la même dose d'Oléandomycine, dont il dérive.

Nous prendrons pour exemple l'expérimentation de WENNERSTEM (1958) citée par G. DESMET.

— *Méthode d'étude* : On administre *per os* les doses équivalentes d'Oléandomycine phosphate, d'Oléandomycine base et de T.A.O. ; deux heures, trois heures, quatre heures et six heures après ingestion, on mesure l'activité antibiotique des différents sérums par la méthode des diffusions en boîte de Pétri.

La moyenne des résultats obtenus est exposée dans le tableau suivant :

Ce tableau, qui indique les concentrations sériques en γ g/ml de sérum après administration orale unique de 500mg de T.A.O. chez

rente malades, montre que les taux sanguins du T.A.O. sont 1,8 à 2,4 fois supérieurs à ceux obtenus avec l'Oléandomycine. Six heures après administration de T.A.O., le taux sanguin est supérieur à celui obtenu deux heures après ingestion d'Oléandomycine.

<i>Dosage</i>	<i>Antibiotique étudié</i>		
	T.A.O.	Oléandomycine	Erythromycine
2 ^e heure	1,986	0,829	0,269
3 ^e »	1,798	0,754	
4 ^e »			0,541
6 ^e »	0,950	0,515	0,318

D'autre part, le T.A.O. garde encore une activité anti-microbienne douze heures après ingestion de 500 mg.

— Nous citerons également comme exemple les travaux du Professeur PAUTRIZEL (Bordeaux) sur les pouvoirs antibiotiques comparatifs du T.A.O. et du phosphate d'Oléandomycine.

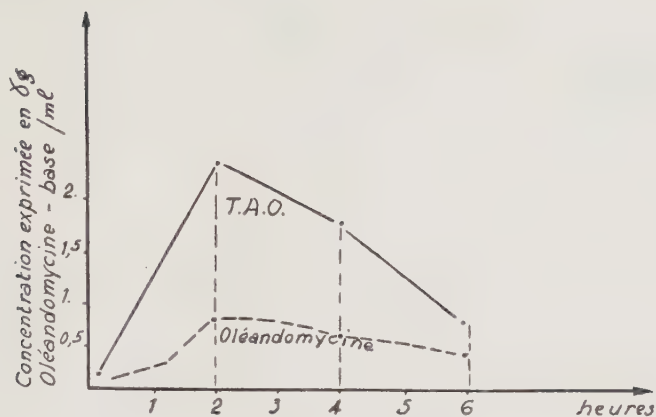
On administre 500 mg d'Oléandomycine à des malades d'un 1^{er} groupe et 500 mg de T.A.O. à un 2^e groupe. Les dosages sont faits sur les sérums des malades, deux heures, trois heures, six heures après l'ingestion.

Les taux moyens, exprimés en γ /ml de sérum, sont rapportés dans le tableau suivant :

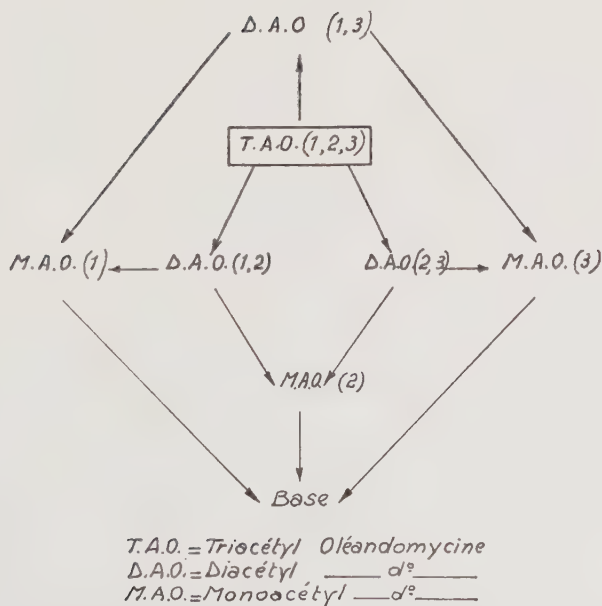
<i>Dosage</i>	<i>Malades</i>	
	1 ^{er} groupe Oléandomycine	2 ^e groupe T.A.O.
2 ^e heure	0,82	1,95
3 ^e »	0,74	1,74
6 ^e »	0,51	0,92

Ce malade montre, comme dans l'expérience précédente, que le taux moyen de T.A.O. contenu dans le sérum est environ deux fois supérieur à celui de l'Oléandomycine.

Le graphique suivant (*schéma 1*) emprunté aux Laboratoires PFIZER, met bien en évidence la supériorité du T.A.O. sur l'Oléandomycine.



SCHEMA 1



SCHEMA 2

En définitive, si on compare le T.A.O. à l'Oléandomycine, on constate que le premier permet d'obtenir :

- un taux sanguin deux fois supérieur, donc une efficacité plus grande ;
- une élimination plus lente, donc une action plus durable ;
- rappelons également son absorption plus rapide.

b) METABOLISME

In vitro, le T.A.O. est moins actif que l'Oléandomycine, contrairement à ce qui se passe *in vivo* ; ceci s'explique par le fait que le T.A.O. étant hydrolysé dans l'organisme, ce sont les produits d'hydrolyse qui sont actifs.

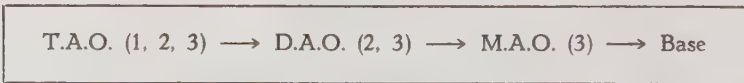
En effet, le T.A.O. est absorbé par la muqueuse gastrique et intestinale puis subit une hydrolyse qui peut s'effectuer selon différentes voies comme le montre le schéma 2, page 17.

Nous retrouvons dans l'organisme ces différentes possibilités d'hydrolyse, grâce à l'étude chromatographique faite sur le sérum et l'urine d'individus ayant absorbé le T.A.O. par voie orale.

D'après les travaux de LEES, on retrouve :

	Sérum humain	Urines
A l'état dominant	Base M.A.O. (3)	Base M.A.O. (3)
En quantité plus faible	Q. non identifiée	x1 = D.A.O. (1, 2) x2 = D.A.O. (1, 3) x3 = M.A.O. (2)
A l'état de traces	x1 = D.A.O. (1, 2) x2 = D.A.O. (1, 3) x3 = M.A.O. (2) D.A.O. (2, 3) T.A.O. (1, 2, 3)	

Ce tableau montre que le T.A.O. doit son effet bactériostatique essentiellement à la base et aux dérivés partiellement hydrolysés dans l'organisme. Par contre, *in vitro*, l'hydrolyse s'effectue selon le schéma suivant :



Cette hydrolyse ne donne naissance qu'à des dérivés di (2,3) puis monoacétyles (3) alors qu'*in vivo*, on obtient d'autres dérivés mono et diacétylés [D.A.O. (1, 2) ; D.A.O. (1, 3) ; M.A.O. (2) ; etc.]

c) DIFFUSION ET ELIMINATION

La diffusion des produits d'hydrolyse est mal connue.

Leur élimination se fait par les urines, la bile et les poumons.

3) TOXICITÉ

a) TOXICITE AIGUE

La toxicité aiguë a été déterminée chez les souris pesant 18 à 22 g. On a obtenu les chiffres suivants :

— DL 50 par voie I.V. = 169 mg/kg

— DL 50 par voie S.C. = 2650 mg/kg

b) TOXICITE CHRONIQUE

1) Nous citerons d'abord l'expérience de PÉAN et collaborateurs sur les rats. Ceux-ci sont disposés en deux groupes :

— Au groupe I, on donne 50, 100, 250, 500 et 1.000 mg de T.A.O. pour 100 g de nourriture pendant quatorze semaines.

— Au groupe II, on administre 250 mg de T.A.O. pendant neuf semaines.

Chez les rats recevant 500 et 1.000 mg, on constate leur diminution de croissance mais :

— aucun trouble hématologique ;

— aucune mortalité.

On sacrifie deux animaux mâles et deux animaux femelles :

— 12 semaines après le début de l'expérience pour le premier groupe ;

— 7 semaines après le début de l'expérience pour le deuxième groupe.

On constate une infiltration graisseuse du parenchyme hépatique chez les rats recevant 250, 500 et 1.000 mg pour 100 g de nourriture. Mais ce trouble a été observé pour d'autres antibiotiques (en particulier Chlortétracycline et Terramycine) ; il serait d'ailleurs rapidement réversible.

Enfin, il est important de signaler l'influence peu marquée du T.A.O. sur la croissance du rat sauf pour les doses dépassant 500 mg pour 100 g de nourriture.

2) Chez l'homme, nous n'avons constaté, chaque fois que nous avons utilisé le T.A.O. à la dose de 1 g à 1,50 g par jour, aucun signe fonctionnel particulier, aucune réaction allergique, aucun trouble hématologique ou autre. Nous reviendrons sur ce sujet.

En définitive, nous pouvons conclure à l'absence de toxicité du T.A.O., à sa très bonne tolérance chez l'homme dans les doses habituelles.

4) SPECTRE ANTI-MICROBIEN

Son spectre correspond à celui d'un antibiotique à spectre moyen. Nous représentons ci-dessous le spectre *in vitro*.

GRAM (+)	GRAM (—)
<i>Micrococcus pyogenes</i> +++++	<i>Brucella bronchiceptica</i> +
var. <i>aureus</i>	<i>Neisseria meningitidis</i> ++
var. <i>albus</i>	<i>Neisseria catarrhalis</i> +
<i>Streptococcus faecalis</i> ++	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> +
<i>Streptococcus pyogenes</i> ATCC . +++++	<i>Hemophilus influenzae</i> —
<i>Bacillus subtilis</i> +++	<i>Aerobacter aerogenes</i> —
<i>Bacillus anthracis</i> ++	<i>Escherichia coli</i> —
<i>Bacillus mycoides</i> +	<i>Proteus vulgaris</i> —
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> +++	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> —
<i>Diplococcus pneumoniae</i> +++++	<i>Salmonella typhosa</i> —
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> ++	<i>Salmonella paratyphi</i> —
<i>Listeria monocytogenes</i> +++	<i>Klebsiella pneumoniae</i> —
<i>Clostridium tetani</i> +	
<i>Clostridium sporogenes</i> +++	
<i>Mycobacterium phlei</i> ++	
<i>Mycobacterium smegmatis</i> ++	
CHAMPIGNONS	
<i>Candida albicans</i> —	

On peut comparer son spectre à celui de la Pénicilline ou de l'Erythromycine, tout en soulignant son intérêt dans son action staphylococcique.

5) INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Elles découlent de son spectre ; on l'emploiera dans les infections à :

- *Streptococcus pyogènes et fæcalis*,
- *Staphylococcus aureus et albus*,
- *Diplococcus pneumoniae*,
- *Hemophilus influenzae*,
- *Neisseria gonorrhoeae*.

De sorte que les grandes indications du T.A.O. sont :

1) *Infections des voies respiratoires :*

- Angines,
- Rhinopharyngites,
- Pneumonies,
- Bronchopneumonie.

2) *Infections des voies digestives.*

3) *Infections des voies urinaires :*

- Pyélonéphrite,
- Urétrites.

4) *Les septicémies, les endocardites malignes lentes, les méningites.*

5) *Les infections de la peau et des parties molles ; les infections chirurgicales.*

6) *Les infections diverses :*

- Stomatites, parotidites,
- Thyroïdites,
- Mélitococcies,
- Leptospiroses.

7) *Les affections causées par des virus et par des rickettsies :*

- Pneumonies atypiques,
- Mononucléose infectieuse,
- Rougeole,
- Hépatites virales.

6) PRÉSENTATION

Le T.A.O. se présente sous la forme :

- de comprimés dragéifiés à 0,25 g ;
- de comprimés sécables à 0,10 g ;
- de sirop pour enfants : 1 cuillère mesure représente 0,05 g de T.A.O.

7) POSOLOGIE — MODE D'ADMINISTRATION

- *Chez l'Adulte* : 1 à 2 g par jour en quatre reprises ;
 - *Chez l'enfant de 8 mois à 8 ans* : 20 à 40 mg par kg de poids et par jour en quatre reprises espacées de six heures.
-

CHAPITRE II

LES OBSERVATIONS CLINIQUES

Nous rapportons les observations de vingt-et-un malades, atteints de cirrhose décomposée avec ascite abondante, œdèmes périphériques, parfois épanchement pleural, subictère ou ictère, hépatomégalie, mauvais état général. Ces cirrhoses sont, dans la plupart des cas, d'origine éthylique.

La conduite thérapeutique a été la suivante :

a) *Traitement associant :*

- corticoïdes ;
- diurétiques ;
- extraits hépatiques ;
- vitamines du groupe B ;
- T.A.O. sous forme de comprimés à 250 mg, à la dose de 1 g à 1,50 g par jour en plusieurs prises quotidiennes.

b) Petites ponctions d'ascite fractionnées dès les premiers jours de l'hospitalisation.

c) Régime désodé.

C'est sur l'assèchement de l'épanchement ascitique et aussi sur l'état général du malade que nous avons constaté l'effet bénéfique du T.A.O.

Avant la fin 1960, date à laquelle le T.A.O. a été associé pour la première fois dans le Service, au traitement des cirrhoses, le liquide d'ascite se reformait sans cesse malgré les diurétiques, les corticoïdes, les extraits hépatiques, les antibiotiques associés (*Pénicilline, Terramycine* ou *Auréomycine*), et les ponctions fractionnées et répétées. L'état général des malades déclinait et la mort survenait quelques mois après.

Depuis l'emploi du T.A.O., nous avons constaté quelques résultats intéressants ; nous diviserons, pour la clarté de l'exposé, les vingt-et-une observations que nous avons pu réunir, en quatre groupes.

1) *Premier groupe* : le premier groupe comprend six observations de malades dont la première hospitalisation remonte à plus d'un an et demi et dont l'ascite s'est définitivement asséchée dès la première hospitalisation.

2) *Dans le deuxième groupe*, qui comprend neuf observations, il s'agit de malades qui ont vu leur ascite se tarir rapidement lors de la première hospitalisation, mais qui ont été réhospitalisés quelques mois ou un an après pour réapparition de l'ascite ou pour des hémorragies digestives. On rattachera à ce groupe, une série d'observations concernant des hospitalisations récentes ; chez ces malades, l'évolution est actuellement très favorable, mais le recul nous semble insuffisant pour les classer dans le groupe précédent.

3) *Le troisième groupe*, quatre observations, comprend des malades dont l'ascite s'est asséchée dès les premières semaines, mais qui sont décédées de complications des cirrheses ; le plus souvent hématoméses abondantes ou coma hépatique.

4) Enfin, les deux observations du *quatrième groupe*, concernent des malades dont l'ascite n'a pu être asséchée au cours de leur hospitalisation et qui sont décédées au bout de quelques mois.

PREMIER GROUPE

(6 observations)

- OBS. N° 1 : M. Sen..., cinquante ans.

Hospitalisé quatre fois.

a) La première fois, du 19 octobre 1960 au 8 février 1961.

Cirrhose éthylique avec ascite abondante, œdèmes des membres inférieurs, hépatomégalie, anémie à 3 millions de globules rouges par mm³.

Vingt jours après le début du traitement associant le T.A.O. (1,50 g par jour), il n'y a plus d'ascite.

b) Réhospitalisé trois autres fois : les deux premières (du 5 mai 1961 au 8 juin 1961 et du 21 août au 28 août 1962) pour bilan hépatique, la dernière fois (du 7 janvier 1963 au 17 janvier 1963) pour hémorragies digestives.

Au cours de ces trois hospitalisations, nous avons pu constater l'absence d'épanchement d'ascite.

— Coma hépatique terminal le 17 janvier 1963.

En résumé, trois semaines après le début du traitement, l'ascite ne se reforme plus ; cet « assèchement » se maintient ving-six mois encore.

Malgré cela, les hémorragies digestives abondantes, emportent le malade.

● OBS. N° 2 : M. Choq..., soixante-huit ans.

Hospitalisé à deux reprises.

a) La première fois du 11 juin 1961 au 29 juillet 1961.

Cirrhose éthylique avec ascite abondante, œdèmes des membres inférieurs, hépatomégalie, pleurésie droite, mauvais état général.

— G.R. : 4.700.000/mm³.

— Tests hépatiques perturbés :

— Mac Lagan : 14° V ;

— taux de prothrombine : 90 % ;

— sels et pigments biliaires : ++.

— A fait, pendant l'hospitalisation, plusieurs hémorragies digestives.

Après un mois de traitement :

— l'ascite est asséchée ;

— l'état général est amélioré ;

— les tests hépatiques sont légèrement améliorés (en particulier sels et pigments biliaires).

b) Réhospitalisé du 16 octobre 1961 au 27 octobre 1961 pour bilan hépatique :

— l'ascite n'était pas réapparue ;

— les tests biologiques, plus perturbés que lors de la première hospitalisation, se sont améliorés après dix jours de traitement, comme le montre le tableau

suivant :

	A l'entrée	A la sortie
Mac Lagan	36° V	34° V
Taux de prothrombine	54 %	70 %
Rétention de B.S.P. :		
— après 15 mn	70 %	80 %
— après 45 mn	30 %	10 %
Urée	0,80 g/l	0,45 g/l

En résumé, nous pouvons retenir de cette observation :

— d'une part, l'assèchement de l'ascite et l'amélioration de l'état général du malade ;

— d'autre part, l'amélioration des tests hépatiques.

● OBS. N° 3 : M. Del..., soixante-neuf ans

a) Hospitalisé du 27 juillet 1961 au 28 août 1961 pour cirrhose éthylique avec :

- ascite abondante et... perforation de l'ombilic (!);
- subictère ;
- pleurésie droite ;
- hépatomégalie.

Sept jours après le début du traitement :

- l'ascite a disparu et ne s'est plus reformée pendant toute la durée de l'hospitalisation.

Sort le 26 août 1961, nettement amélioré.

b) Revu en consultation le 23 octobre 1961 :

- pas d'épanchement ascitique ;
- excellent état général.

En résumé, retenons :

- l'abondance de l'ascite à l'entrée du malade,
- la rapidité de son assèchement,
- le maintien de cet état.

● OBS. N° 4 : M. Coq..., trente-neuf ans.

Hospitalisé trois fois.

a) La première fois, en janvier 1961, pour délire subaigu chez un ancien éthylique.

b) La deuxième fois, du 3 octobre 1961 au 26 octobre 1961, pour cirrhose éthylique décompensée avec :

- ascite ;
- ictère ++ ;
- hépatomégalie ;
- anémie à 3.700.000 G.R. par mm³ ;
- température à 38°.

A nécessité une seule ponction d'ascite de 2 litres.

Une semaine après le début du traitement :

- l'ascite est complètement asséchée ;
- la température revient à la normale ;
- l'ictère disparaît.

c) La troisième hospitalisation date du 20 mars 1962 au 21 avril 1962 pour pneumopathie virale et *delirium tremens*.

Nous avons pu constater l'absence d'épanchement ascitique au cours de cette hospitalisation, cinq mois après la deuxième.

En résumé, retenons :

- en plus de la disparition complète de l'ascite,
- l'action du T.A.O. sur le syndrome infectieux.

● OBS. N° 5 : Mme Han..., cinquante-deux ans.

Hospitalisée du 8 novembre 1961 au 23 décembre 1961 pour cirrhose éthylique très grave avec :

- ascite abondante ;
- œdèmes des membres inférieurs ;
- ictère ;
- ecchymoses multiples ;
- anémie à 3.100.000 G.R.

Une semaine après le début du traitement :

- l'ascite a disparu ;
- les œdèmes ont fondu ;
- l'ictère rétrocede.

Sort, nettement améliorée.

En résumé, il faut insister sur la gravité de l'état de cette malade à l'entrée, et son amélioration après un mois et demi de traitement.

● OBS. N° 6 : M. Sal..., soixante-quatre ans.

Adressé dans le Service le 4 décembre 1961 par l'Hôpital Psychiatrique de Prémontré pour cirrhose éthylique décompensée.

A son entrée :

- ascite abondante ;
- œdèmes des membres inférieurs ;
- hépatomégalie ;
- subictère ;
- épanchement pleural droit ;
- température à 37°8.

Six jours après le début du traitement :

- l'ascite est asséchée ;
- la température est revenue à 37° ;
- l'état général s'est amélioré.

En résumé, nous pouvons faire la même remarque que pour l'observation n° 4.

DEUXIÈME GROUPE (9 observations)

● OBS. N° 7 : Mme Cha..., quarante-huit ans.

Hospitalisée deux fois.

a) La première fois, du 23 mars 1962 au 3 mai 1963, pour cirrhose décompensée avec :

- ascite très abondante ;

- hépatomégalie ;
- ictère important ;
- hémorragies digestives ;
- anémie à 3.220.000 G.R. par mm³ ;
- tests hépatiques perturbés :
 - taux de prothrombine : 42 % ;
 - sels biliaires : ++ ;
 - pigments biliaires : ++ ;
 - test de Gros : + ;
 - Mac Lagan : 42° V.
- Dans ses antécédents, tuberculose pulmonaire bilatérale depuis 1958.

Evolution : sort contre avis médical — asséchée mais subictérique.

b) Réhospitalisée du 18 juin 1962 au 29 août 1962 pour rechute de l'ascite :

- ictère ;
- n'a suivi aucun traitement après sa première hospitalisation ;
- le nombre des globules rouges oscille entre 2.900.000 et 3.000.000 par mm³.

Evolution : l'ascite se renouvelle sans cesse pendant la durée de l'hospitalisation, des hémorragies multiples apparaissent et emportent la malade le 29 août 1962.

En résumé, il faut tenir compte du terrain déjà déficient de cette malade, et de la gravité de son atteinte hépatique dès sa première hospitalisation, du traitement suivi d'une façon discontinue.

L'ascite a pu être asséchée lors de la première hospitalisation, mais échec total du traitement un mois et demi après.

● OBS. N° 8 : M. Jor..., cinquante-trois ans.

Hospitalisé deux fois.

a) Une première fois, du 22 août 1960 au 26 septembre 1960, pour cirrhose éthylique avec ascite.

— A reçu la Terramycine comme antibiotique.

Sort, asséché.

b) La deuxième fois, du 26 mars 1962 au 21 avril 1962, pour récurrence de l'ascite plus œdèmes des membres inférieurs ; épanchement pleural bilatéral, température à 38°5.

— *Après neuf jours de traitement* : ascite asséchée.

— *Après treize jours de T.A.O. à 1 g par jour* : température à 37°2.

Sort, le 21 avril 1962, nettement amélioré.

En résumé, retenons l'action du traitement :

— à la fois sur l'ascite,

— et sur les signes généraux chez un homme qui avait des œdèmes périphériques, un épanchement pleural profond particulièrement marqué.

- OBS. N° 9 : M. Cam..., soixante et un ans.

Hospitalisé deux fois.

a) La première fois, du 16 août 1961 au 15 décembre 1961, pour cirrhose éthylique avec :

- ascite d'abondance moyenne ;
- épanchement pleural gauche ;
- très mauvais état général ;
- température à 38°5 ;
- 3.400.000 G.R. par mm³.

Antibiotiques administrés :

- T.A.O., 1,50 g par jour.
- Pénicilline : 1.000.000 par jour.
- Streptomycine : 1 g par jour.

Amélioration dès la première semaine :

- l'ascite s'assèche ;
- la température revient à la normale.

b) *Réhospitalisé* le 20 juillet 1962 pour récurrence de l'ascite :

- celle-ci est très abondante ;
- elle s'accompagne d'un état général très altéré.

Malgré les ponctions fractionnées associées au traitement diurétique, corticoïde et antibiotique, on n'arrive pas à assécher l'ascite.

Le malade est décédé le 28 septembre 1962.

En résumé, on remarque :

- que l'ascite, asséchée lors de la première hospitalisation, a mis dix à onze mois avant de se reformer ;
- qu'il s'agit d'un terrain particulièrement déficient (ancienne tuberculose + ascite + épanchement pleural + anémie).

- OBS. N° 10 : M. Lar..., soixante ans.

Hospitalisé trois fois.

a) La première fois, du 7 septembre 1959 au 14 octobre 1959, pour polynévrite éthylique et cure de désintoxication.

b) La deuxième fois, du 30 août 1962 au 20 octobre 1962, pour cirrhose éthylique avec :

- ascite ;
- hémorragies digestives ;
- subictère ;
- polynévrite ;
- tests hépatiques perturbés :
 - taux de prothrombine : 32 % ;
 - Mac Lagan : 48° V ;

- Gros : + ;
- sels biliaires : + ;
- pigments biliaires : +.

La dernière ponction d'ascite est faite le cinquième jour après le début du traitement.

Sort le 20 octobre 1962, l'ascite asséchée mais avec un « pronostic très sombre » à cause des lésions neurologiques (polynévrite ++) et psychiques (état souvent confusionnel).

c) Réhospitalisé une troisième fois, du 25 mars 1963 au 20 avril 1963, pour récurrence de l'ascite :

- celle-ci est très abondante, dépliant l'ombilic, avec :
- circulation collatérale ;
- œdèmes des membres inférieurs ;
- subictère.

Une seule ponction de 2 litres est faite au deuxième jour de son arrivée.

Dix jours après, l'ascite était complètement asséchée.

Nous avons constaté là aussi une amélioration des tests hépatiques, en particulier :

- le taux de prothrombine passe de 25 % à 53 % ;
- le Mac Lagan de 60° V à 36° V.

Sort nettement amélioré du côté de l'ascite et des œdèmes, mais gardant toujours ses lésions polynévritiques.

En résumé :

- Ascite vite asséchée lors de la première hospitalisation, réapparue six mois après puis asséchée à nouveau.
- Noter le nombre peu important de ponctions d'ascite.

● OBS. N° 11 : M. Meu..., soixante-deux ans.

Hospitalisé deux fois.

a) La première fois, du 13 novembre au 15 décembre 1962, pour hématémèse chez un éthylique. A son entrée :

- anémie à 2.950.000 G.R. ;
- ascite d'abondance moyenne ;
- température à 38°2.

Trois semaines après traitement par :

- transfusions sanguines ;
- coagulants ;
- corticoïdes ;
- diurétiques ;
- T.A.O. : 1 g par jour ;
- la numération globulaire remonte à 3.100.000 G.R. et se maintient autour de ce chiffre ;
- l'ascite est asséchée ;

- les tests biologiques sont nettement améliorés :
- le taux de prothrombine passe de 49 % à 60 % ;
- le taux d'urée sanguine passe de 0,65 à 0,38 g/l ;
- les sels et pigments biliaires deviennent négatifs.

b) La deuxième fois, hospitalisé le 27 décembre 1962 pour réapparition des hématomés, accompagnées de mœlena et de récidence de l'ascite :

- anémie à 2.600.000 G.R. par mm³ ;
- ascite peu abondante ;
- température à 39°5.

Même traitement que lors de la première hospitalisation.

Sort, sur sa demande, quatorze jours après (le 10 janvier 1963).

c) Nous avons pu revoir ce malade un mois et demi après, le 27 février 1963 :

- il n'avait pas d'ascite ;
- nombre de G.R. : 3.870.000 par mm³ ;
- taux de prothrombine : 68 %.

En résumé, le pronostic de ce malade est dominé par les fréquentes hémorragies digestives.

On note néanmoins, l'insuffisance favorable du traitement sur :

- l'ascite ;
- et aussi, les tests hépatiques qui sont améliorés.

● OBS. N° 12 : Mme Bra..., cinquante ans.

Hospitalisée deux fois.

a) D'abord en juillet 1961 pour *delirium tremens*.

b) Puis, du 3 janvier 1963 au 9 mars 1963, pour apparition d'une ascite abondante avec circulation collatérale :

- hépatomégalie ;
- ictère ;
- anémie à 3.680.000 G.R. par mm³ ;
- température à 37°8.

Un mois et demi après le début du traitement :

- l'ascite est asséchée ;
- l'ictère a disparu ;
- l'état général est nettement amélioré ; la température revient à la normale ;
- les tests biologiques sont améliorés, en particulier :
 - Gros ;
 - sels et pigments biliaires (positifs à l'entrée, deviennent négatifs).

Sort, le 9 mars 1963, en bon état général.

En résumé :

- assèchement de l'ascite moins rapide ;
- action très favorable sur les tests biologiques ;
- amélioration de l'état général.

● OBS. N° 13 : Mme Dub..., soixante-trois ans.

A été adressée dans le Service, le 15 février 1963, pour cirrhose décompensée avec :

- ascite importante ;
- œdèmes des membres inférieurs ;
- pleurésie droite extrêmement abondante ayant nécessité plusieurs ponctions ;
- température à 37°8 ;
- tests hépatiques perturbés ;
 - taux de prothrombine : 54 % ;
 - Gros : + ;
 - Mac Lagan : 12° V.

Huit jours après le début du traitement :

- l'ascite est asséchée ;
- la température revient à la normale ;
- cependant, l'épanchement pleural demandera encore six jours avant de se résorber définitivement.

Nous avons noté, au cours de cette observation, l'augmentation de la courbe de diurèse lorsque nous avons augmenté la posologie du T.A.O. (de 1 g à 1,50 g par jour). Nous n'avons pas pu vérifier ce phénomène ailleurs.

Sort, le 22 mars 1963, nettement améliorée.

En résumé, noter la gravité des épanchements ascitique et pleural au départ, la rapidité de l'amélioration du tableau clinique.

● OBS. N° 14 : M. Rip..., soixante-neuf ans.

Hospitalisé le 28 mars 1963 pour cirrhose téhylique décompensée et hémorragies digestives.

A l'entrée :

- ascite abondante avec circulation collatérale ;
- œdèmes malléolaires ;
- anémie à 2.440.000 G.R. par mm³.

Sept jours après traitement habituel + transfusions et coagulants :

- l'ascite est asséchée ;
 - les œdèmes périphériques fondent ;
 - la numération globulaire remonte à 2.700.000, puis à 3.600.000 G.R. par mm³.
- Sort le 20 avril 1963.

En résumé :

- assèchement rapide de l'ascite ;
- amélioration de l'état général et du syndrome hémorragique.

● OBS. N° 15 : M. Mie..., quarante-trois ans.

Hospitalisé deux fois.

a) D'abord le 10 avril 1962 pour prédélirium.

b) Puis du 3 avril 1963 au 30 avril 1963 pour cirrhose éthylique décompensée, avec :

- ascite abondante ;
- hépatomégalie (le foie dépasse le rebord costal de six travers de doigt après ponction d'ascite) ;
- œdèmes des membres inférieurs ;
- subictère.

Une semaine après le début du traitement :

- l'ascite est asséchée ;
- les œdèmes régressent ;
- le subictère disparaît.

Sort, le 29 avril 1963, nettement amélioré.

En résumé, la même constatation s'impose que pour l'observation précédente.

TROISIÈME GROUPE (4 observations)

- OBS. N° 16 : M. Bru..., soixante ans.

Ancien éthylique connu et traité depuis dix ans.

Hospitalisé trois fois dans le service,

a) Du 23 mars 1961 au 8 avril 1961 pour apparition d'une ascite abondante accompagnée :

- œdèmes des membres inférieurs ;
- épanchement pleural inter-lobaire droit ;
- son teint bronzé et une glycémie à 2,30 g/litre

font évoquer le diagnostic de cirrhose bronzée ;

- son état général était très mauvais.

Treize jours après le début du traitement :

- l'ascite, les œdèmes et l'épanchement pleural ont disparu ;
- l'état général s'était légèrement amélioré ;
- le malade demande à sortir deux jours après.

b) Le 20 avril 1961, il revient pour :

- altération profonde de l'état général ;
- réapparition de l'épanchement pleural droit, plus abondant que la première fois ;
- récurrence d'ascite ; celle-ci est peu abondante.

Après vingt-trois jours de traitement, le malade sort le 13 mai 1961 :

- ascite et liquide pleural asséchés ;
- mais avec un état général toujours précaire.

c) Il est hospitalisé à nouveau le 20 mai 1961, son état s'étant aggravé.

En effet :

- l'ascite est abondante ;
- l'épanchement pleural est cette fois bilatéral ;
- température à 39°.
- Malgré le traitement, le malade sombre dans un coma hépatique terminal le 11 juin 1961.

En résumé, il s'agit d'un cas où la thérapeutique appliquée a eu peu d'influence, dont l'atteinte était grave et qui a souvent refusé un traitement continu en milieu hospitalier.

● OBS. N° 17 : Mme Marc..., cinquante-neuf ans.

Hospitalisée deux fois.

a) D'abord du 3 octobre 1962 au 20 octobre 1962 pour état cirrhotique avec :

- ascite d'abondance moyenne ;
- tests hépatiques perturbés :
 - taux de prothrombine : 53 % ;
 - Mac Lagan : 30° V ;
 - sels et pigments biliaires : + ;
- une glycémie à 1,60 g/l, un taux de fer sérique à 2,05 mg/l joint à son teint bronzé, font également évoquer le diagnostic d'hémochromatose.

Dès la première semaine de traitement :

- l'ascite est asséchée et ne se reforme plus pendant cette hospitalisation ;
- la glycémie revient à la normale.

Elle sort sur sa demande le 20 octobre 1962.

b) Réhospitalisée le 1^{er} décembre 1962 pour :

- réapparition d'une ascite abondante accompagnée
- d'une hépatomégalie ;
- la glycémie est à 2,30 g/l ;

donc, tableau clinique aggravé par rapport à la première hospitalisation.

L'ascite est asséchée après un mois de traitement, mais à partir du 21 janvier 1963, apparaît un syndrome hémorragique qui s'aggrave de plus en plus :

- d'abord à type d'ecchymoses aux membres supérieurs ;
- puis d'hémorragies digestives.

Le 4 février 1963, apparaissent des troubles de la conscience, aspect d'encéphalopathie porto-cave.

Le 15 février 1963, la malade est décédée.

En résumé, l'assèchement de l'ascite a été obtenu pendant les deux hospitalisations plus difficilement lors de la deuxième hospitalisation.

La malade est emportée par des hémorragies digestives et une encéphalopathie porto-cave, signant la gravité de son atteinte hépatique.

Rappelons que dans ces deux dernières observations, (obs. 16 et 17) l'atteinte hépatique était associée à une glycémie élevée et un teint « bronzé » de la peau.

● OBS. N° 18 : M. Mar..., soixante-douze ans.

Hospitalisé du 26 novembre 1962 au 12 février 1963 pour cirrhose éthylique, décompensée avec :

- ascite abondante ;
- œdèmes des membres inférieurs ;
- hépatomégalie ;
- ictère ;
- les tests biologiques se sont montrés perturbés :
 - taux de prothrombine : 50 % ;
 - Gros : + ;
 - sels et pigments biliaires : +.

L'ascite ne s'est asséchée que deux mois après le début du traitement ; l'ictère ayant un moment rétrocedé a de plus en plus foncé, en même temps qu'est apparue, le 25 janvier 1963, une tachyarythmie aggravant encore l'état du malade.

Le 12 février 1963, apparition d'un coma hépatique terminal.

En résumé, retenir :

- l'assèchement de l'ascite dans un premier temps ;
- la gravité de l'atteinte hépatique (les tests hépatiques étaient toujours aussi perturbés lors des examens successifs).

● OBS. N° 19 : M. Avr...

Hospitalisé deux fois.

a) La première fois, du 2 janvier 1963 au 24 janvier 1963, pour cirrhose éthylique avec :

- ascite d'abondance moyenne ;
- œdèmes des membres inférieurs ;
- ictère ;
- anémie à 3.250.000 G.R. par mm³ ;
- température à 37°8.

Une semaine après le début du traitement :

- l'ascite était asséchée, les œdèmes avaient disparu ;
- l'ictère régresse.

Le 15 janvier 1963, les tests hépatiques étaient améliorés :

- le taux de prothrombine passe de 45 % à l'entrée à 61 % ;
- le test de Gros, positif, devient négatif ;
- de même, les sels et pigments biliaires deviennent négatifs ;
- numération globulaire : 4.050.000 G.R. par mm³.

Le 24 janvier 1963, le malade sort, en meilleur état général, sans aucun épanchement.

b) Il est réhospitalisé le 1^{er} avril 1963 pour hématomésés abondantes.

Nous n'avons pas constaté de récurrence d'ascite au cours de cette hospitalisation.

Les vomissements de sang, par contre, sont nombreux et le malade est décédé le lendemain, malgré un traitement symptomatique.

En résumé :

— action favorable du traitement sur l'ascite et les œdèmes périphériques ;

— amélioration des tests biologiques.

Décès du malade par hémorragies digestives.

QUATRIÈME GROUPE

(2 observations)

- OBS. N° 20 : M. Dou..., soixante-huit ans.

Hospitalisé deux fois.

a) Du 7 janvier 1961 au 2 mars 1961 pour cirrhose éthylique avec :

- ascite très abondante ;
- un foie petit, dur, ptosé ;
- œdèmes des membres inférieurs ;
- des troubles psychiques ;
- tests biologiques assez perturbés :
 - taux de prothrombine : 48 % ;
 - Gros : + ;
 - Mac Lagan : 48° V ;
 - sels et pigments biliaires : +.

L'ascite n'est asséchée qu'un mois après le début du traitement.

L'état général reste précaire.

Le malade sort le 2 mars 1961.

b) Il est réhospitalisé le 18 avril 1961 pour :

- hémorragies digestives abondantes ;
 - anémie à 2.400.000 G.R. par mm³ ;
 - l'ascite était réapparue abondante, de même que les troubles psychiques.
- Décédé deux jours après, le 20 avril 1961, après coma hépatique.

En résumé, il semble que le traitement ait eu très peu d'influence sur l'évolution de cette cirrhose.

- OBS. N° 21 : Mme Del..., soixante ans.

Hospitalisée le 13 janvier 1963 pour cirrhose éthylique avec :

— ascite très abondante, avec circulation collatérale ;

— ictère.

L'ascite est asséchée six jours après le début du traitement, mais :

— l'ictère a de plus en plus foncé ;

— des hémorragies digestives sont apparues ;

— bientôt suivies de troubles psychiques (obnubilation, désorientation temporo-spatiale...).

La malade est décédée le 5 février 1963.

En résumé, l'ascite n'a été qu'un élément secondaire, dans un tableau clinique déjà très aggravé comme l'ont montré l'évolution de l'ictère, l'apparition des hémorragies digestives et des troubles encéphalopathiques. Le traitement n'a pu arrêter cette évolution fatale.

CONCLUSION

Nous avons présenté vingt-et-une observations concernant des malades atteints de cirrhose, la plupart éthyliques, tous décompensés avec ascite, et souvent en très mauvais état général. Ces malades ont reçu comme traitement des corticoïdes, des diurétiques, des vitamines, des extraits hépatiques, un régime désodé et, comme antibiotique, 1 g à 1,50 g par jour de T.A.O.

Nous avons alors observé les résultats suivants :

- PREMIER GROUPE — 6 malades : très bon résultat, c'est-à-dire, assèchement complet et définitif de l'ascite et ceci pendant un temps supérieur à un an et demi.
- DEUXIÈME GROUPE — 9 observations avec un assez bon résultat : il s'agit de malades qui ont vu leur ascite s'assécher pendant la première hospitalisation, mais qui sont revenus quelques mois après pour une récurrence d'ascite ; celle-ci a encore réagi favorablement au traitement ; dans ce groupe, nous avons inclus des malades qui ont été hospitalisés pour la première fois il y a deux ou trois mois et qui ont eu une évolution immédiate favorable.
- TROISIÈME GROUPE — 4 observations avec des résultats moyens : récurrence d'ascite et complications le plus souvent hémorragiques prédominant le tableau clinique et emportant le malade au cours d'une deuxième hospitalisation ou après plus d'un mois de traitement. A noter dans ce groupe, deux cas de cirrhose avec diabète.
- QUATRIÈME GROUPE — Enfin, 2 observations avec un échec total du traitement, la maladie ayant suivi son cours sans être apparemment influencée par la thérapeutique appliquée.

Nous avons constaté d'autre part, chaque fois que nous avons pu le vérifier, une nette amélioration des tests hépatiques que nous avons signalé au cours de certaines observations (obs. n° 11, 12, 19).

Ayant lu, dans une revue médicale * que le T.A.O. perturbait les tests hépatiques, nous l'avons expérimenté chez plusieurs des malades n'ayant aucune affection hépatique ; aucun d'entre eux n'a eu des tests perturbés. G. DESMET écrivait également dans son étude sur le T.A.O. :

« Aucune perturbation des épreuves fonctionnelles hépatiques, ou rénales ne fut observée après traitement par le T.A.O. En conséquence, la tolérance biologique apparaît excellente. »

Quel est le mécanisme d'action du T.A.O. dans l'assèchement des ascites des cirrhotiques ?

Certes, le T.A.O. est associé à d'autres médicaments (corticoïdes, diurétiques, etc.) qui ont par eux-mêmes une action certaine sur le phénomène rétionnel. Cependant, les médicaments utilisés en association avec des antibiotiques autres que le T.A.O., sont loin d'être aussi satisfaisants. En effet, il avait été utilisé dans le Service avant 1961 dans le traitement des cirrhoses éthyliques décompensées, comme antibiotiques : la Terramycine, la Tétracycline-Oléandomycine, la Néomycine ou la Pénicilline. Des résultats peu favorables avaient été obtenus : non seulement l'ascite récidivait toujours — et ceci pendant la période de l'hospitalisation —, mais l'état général déclinait de plus en plus et ces malades décédaient en quelques mois, ou même en quelques jours ; nous pouvons ainsi citer, à titre d'exemple, l'évolution de sept malades hospitalisés entre le 21 janvier 1960 et le 13 décembre 1960 pour cirrhose éthylique décompensée. Sur ces sept malades :

- 2 sont décédés en moins de trois mois ;
- 1 est décédé en moins de deux mois ;
- 4 sont décédés en moins d'un mois.

Ces résultats comparés à ceux obtenus avec l'emploi du T.A.O. comme antibiotique d'association, semblent indiquer une action certaine de ce dernier.

Il reste donc à démontrer le mécanisme de son action.

Il peut s'agir :

- soit d'une action diurétique directe ;
- soit d'une simple action antibiotique ;
- soit enfin, d'une action diurétique indirecte.

1) Nous avons utilisé le T.A.O. chez des sujets normaux ou dans les œdèmes des cardiaques et nous n'avons pas observé d'augmentation particulière de la diurèse.

(*) *Revue du Praticien*, Année du Praticien, 1962.

Il ne semble donc pas que le T.A.O. ait une action diurétique directe.

2) L'action antibiotique est certaine, mais elle n'explique pas tout. Certes, certains auteurs avaient admis que la transsudation du liquide d'ascite était due à l'existence d'une péritonite chronique. Il serait alors facile d'admettre que le T.A.O., agissant sur la péritonite, agit par là même sur la formation de l'ascite. Mais, dans la physiopathologie de l'ascite, d'autres facteurs interviennent — en particulier un facteur mécanique (hypoalbuminémie, hypertension portale, etc.) — que pourrait difficilement influencer l'administration d'un antibiotique.

3) L'action diurétique indirecte semblerait alors une hypothèse à retenir. M. J. CAROLI et M. G. PEQUIGNOT ont vu des faits analogues avec la Streptomycine, l'Isoniazide, et le P.A.S. calcique employés chez une quinzaine de malades soupçonnés de greffes tuberculeuses, sous le prétexte d'une ascite trop riche en albumine ou en lymphocytes ; pour la moitié seulement d'entr'eux, la contamination tuberculeuse avait fait sa preuve ; pour les autres, toutes les recherches biologiques avaient été négatives, mais l'assèchement avait été remarquable. Là aussi les auteurs ont évoqué une action diurétique indirecte.

Il existerait donc un groupe d'antibiotiques bien défini, parmi lesquels le T.A.O., qui possèderaient cette action dans les cirrhoses éthyliques avec ascite.

En définitive, nous ne pouvons donner actuellement une explication valable. Nous avons observé un effet très favorable de cet antibiotique chez la plupart des malades traités pour cirrhose ; nous en avons exposé les premiers résultats. Peut-être un jour pourrions-nous en donner des explications plus valables...

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
FAUVERT

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

- BENHAMOU (I.P.) et FAUVERT (R.). — L'exploration fonctionnelle hépatique au cours des cirrhoses communes de l'adulte. (*Rev. Prat.*, 1963, t. XIII, n° 10 bis, p. 1221.)
- BESANÇON (J.) et CAROIT. — Le pronostic des cirrhoses alcooliques ascitiques. (*Académie de Médecine*, séance du 3 juin 1958.)
- CACHIN et MARNIER. — Les ascites cirrhotiques et leur traitement. (*Conc. Méd.*, 28 novembre 1959, p. 5203.)
- CACHIN et PERGOLA. — Le traitement des grandes hémorragies digestives au cours des cirrhoses. (*R.M.F.*, mars 1960, p. 115.)
— Maladies du foie et des voies biliaires en 1959. (*Rev. Prat.*, 11 mars 1960, t. X, n° 8, p. 797.)
- DARNIS (F.) et DUBRISAY (I.). — Aspects clinique et thérapeutique actuels des cirrhoses du foie. (*Conc. Méd.*, 23 décembre 1961, p. 6583.)
- DESMET (G.). — Contribution à l'étude de la triacétyl-oléandomycine. (*Thèse*, Lille, 1960.)
- FAUVERT (R.). — Classification des explorations fonctionnelles du foie. (*Rev. Prat.*, 1963, t. XIII, n° 10 bis, p. 1153.)
- GARROD (L.P.) et WATERWORTH (P.M.). — Behaviour *in vitro* of some new anti-staphylococcal antibiotics. (*Brit. M.J.*, 1956, 2, 61-65.)
- JEUNE (H.). — Les nouveaux antibiotiques. (*Rev. du Praticien - Année du Praticien*, 1962, p. 94.)
- JIMENEZ (G.), DIAZ, PERIANES (J.) et ORTEGA (A.). — *Revista Clinica Espanola*, Madrid, 1953, vol. 51, n° 1, p. 11.
- LÉGER, MONTETS et FINET. — Essai d'absorption de l'ascite des cirrhotiques par la muqueuse intestinale isolée. A propos de 2 observations personnelles. (*Pr. Médicale*, 1958, n° 67, 1703.)
- LEMAIRE (A.). — Pathologie générale des cirrhoses. (*E.M.C.*, mars 1956, 7304 A.)

- OLIVIER (Mme). — Expérimentation clinique sur le triacétyl-oléandomycine (T.A.O.), en particulier dans les staphylococcies. (*Thèse*, Marseille, 1960.)
- P'ANS (Y.), DELAHUNT (C.S.), KRAISER (L.A.) et BAJEK (E.M.). — Triacetyl-oleandomycine : acute and chronic toxicity in experimental animal. (*Antibiotics and Chemotherapy*, 1958, 8, p. 258.)
- PAUTRIZEL et MARCENAC (H.) (Bordeaux). — Dosages comparatifs des taux sanguins obtenus avec le T.A.O. et le phosphate d'oléandomycine. (*Jour. de Médecine de Bordeaux et du Sud-Ouest*, 1960.)
- PÉQUIGNOT (E.) et PÉQUIGNOT (G.). — Etude statistique et thérapeutique des infections à entérobactériacées survenant chez les cirrhotiques. (*Rev. Méd. Chir. des Mal. du Foie, de la Rate, du Pancréas*, décembre 1962, n° 6.)
- PERRAULT (M.). — *Rev. Prat.*, 21 décembre 1961, t. XI, n° 33, p. 3385.
- PICARD (R.). — Traitement des cirrhoses. (*Conc. Méd.*, 24 août 1957, p. 3745.)
- VÉSIN (P.) et CATTAN (R.). — Les indications des nouveaux diurétiques dans les œdèmes cirrhotiques. (*Rev. Prat.*, 11 mars 1960, n° 8, p. 817.)
- WAREMBOURG (H.), DESMET (G.) et LEKIEFFRES. — Le triacétyl-oléandomycine. (*Lille Médical*, t. VI, p. 238.)
- WAREMBOURG (H.) et PAUCHANT (M.). — Traitement des cirrhoses alcooliques. (*Cirrhoses Alc., Foie, Voies Biliaires*, dossier n° 7, Fichier Thérapeutique, juillet, août, septembre 1957.)

